Elektronenmikroskopischer Nachweis von LANGERHANS-Zellen im Epithel der menschlichen Gaumenmandel

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Herbert Fell

Saarbrücken

1972

Druck:
Universitätsbibliothek Saarbrücken

Aus der Hals-Nasen-Ohren-Klinik der Universität des Saarlandes
Direktor: Professor Dr.med. P. Falk

Elektronenmikroskopischer Nachweis von LANGERHANS-Zellen im Epithel der menschlichen Gaumenmandel

INAUGURALDISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1972

vorgelegt von
Herbert Fell
geb. am 23. Juni 1944 in Saarbrücken

Dekan: Prof.Dr.med. H. Kulenkampff
Referent: Prof.Dr.med. P. Falk

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Prüfung war am 6. Januar 1972.

Inhaltsübersicht

I. Einleitung	2
II. Literatur	3
1) Geschichtliches	3
2) Darstellung der LANGERHANS-Zellen	5
3) Morphologie	6
4) Enzyme	7
5) Elektronenmikroskopie	9
6) Abstammung	10
III. Material und Methodik	14
IV. Ergebnisse	15
1) Osmium-Zinkjodid-Methode	15
2) Elektronenmikroskopie	15
3) Licht- und elektronenmikroskopische Aufnahmen	17
V. Diskussion	23
VI. Zusammenfassung	29
VII. Literaturverzeichnis	30

Einleitung

Bei lichtmikroskopischen Untersuchungen an der menschlichen Gaumenmandel mit der Osmium-Zinkjodid-Methode konnten im Oberflächenepithel intensiv geschwärzte, mit Ausläufern versehene Zellen beobachtet werden (RUTSCHKE, 1970). Da die Methode an der Haut selektiv die Dendriten-Zellen anfärbt, lag die Vermutung nahe, daß auch im Epithel der Tonsilla palatina Zellen dieses Typs vorkommen. Im Bereich der Mundhöhle finden sich normalerweise weder Melanozyten noch Naevuszellen, so daß arbeitshypothetisch angenommen werden konnte, daß es sich bei den von uns beobachteten osmiumzinkjodid-affinen Zellen um LANGERHANS-Zellen handelt. Da diese Zellen heute auf Grund ihrer Ultrastruktur definiert sind, mußten elektronenmikroskopische Untersuchungen den Beweis erbringen, daß es sich hier um derartige Zellen handelt.

Nach Würdigung der Literatur über die LANGERHANS-Zelle, deren Vorkommen außer in der Epidermis auch im Epithel einiger anderer Organe beschrieben wurde, wird die Herkunft und Funktion der Zelle diskutiert.

Literatur

Als erster beschrieb LANGERHANS 1868 suprabasale sternförmige Zellen in der Epidermis, die er mit der COHNHEIMschen Goldimprägnationsmethode nachgewiesen hatte, und die er wegen ihres morphologischen Aufbaus und ihrer Affinität zu Gold dem nervösen Gewebe zurechnete. CHRSCHTSCHONOWITSCH (1871) konnte dann auch die "LANGERHANS-Zellen" in der Vaginalschleimhaut des Menschen, FRIEDLÄNDER (1870) in der Schleimhaut der Portio vaginalis uteri, ELIN (1871) im Gaumensegelepithel, sowie SCHRÖDER und THEILADE (1966) in der Gingiva nachweisen. Die Mehrzahl der Autoren teilte zunächst die Ansicht von LANGERHANS und sprach den dendritischen Zellen eine nervöse Funktion zu (BLOCH, 1929; KREIBICH, 1928; MIESCHER und SCHAAF, 1935; SCHAAF, 1938); andere Untersucher setzten sie den Melanozyten gleich (BILLINGHAM, 1948; BILLINGHAM und MEDAWAR, 1953; BREATHNACH, 1965; FAN, SCHOENFELD und HUNTER, 1959; ITO, 1952; MASSON, 1926) oder betrachteten sie als eine besondere Form der Pigmentzellen (KREIBICH, 1917). Man zweifelte aber auch ihre zelluläre Natur an und meinte, es handele sich um Artefakte (KROMAYER, 1897; MOJSISOVICS, 1875). Auch wurden sie als anaplastische Epithelzellen mit lymphstromregulierender Funktion (KREIBICH, 1931) und als Wanderzellen angesehen, die aus dem Blut oder Bindegewebe ins Epithel gelangten (ARNSTEIN, 1876; HERXHEIMER, 1896). Seit dem Nachweis von LANGERHANS-Zell-Granula in Mesenchymzellen bei der Histiozytosis X wird eine mesenchymale Abstammung der LANGERHANS-Zelle angenommen (BASSET, NEZELOF, MALLET und TURIAF, 1965; CAPUTO und GIANOTTI, 1970; HASHIMOTO und TARNOWSKI, 1968; TURIAF und BASSET, 1966;

WOLFF, 1967 a).

Heute steht fest, daß sich die LANGERHANS-Zellen in der Epidermis sowohl histochemisch als auch elektronenmikroskopisch von den Keratinozyten unterscheiden, und daß sie keine Kunstprodukte verschiedener histologischer Techniken darstellen. Über die histologische Funktion und die Herkunft bzw. Zugehörigkeit der LANGERHANS-Zellen zu anderen Zellsystemen ist nur wenig bekannt. Wie schon LANGERHANS 1868, so ordnen auch FERREIRA-MARQUES (1951), JURIEVA und ELEKTOVA (1940), NISHIHARA (1953), NÖDL (1953), RICHTER (1956) und WIEDMANN (1952 a) die LANGERHANS-Zelle dem nervösen System der Haut zu. Diese Autoren erblicken in den LANGERHANS-Zellen in die Epidermis vorgelagerte, interkaläre oder interstitielle Zellen mit neurovegetativer Funktion. So hält sie FERREIRA-MARQUES (1951) für Schwannsche Elemente, die in die Epidermis eingewandert sind; im Zusammenhang mit ihren Zellfortsätzen sollen sie die Rezeptoren des hellen Schmerzes darstellen. JURIEVA und ELEKTOVA (1940) machen auf die enge Beziehung der LANGERHANS-Zellen zu den Hautnerven aufmerksam und behaupten, daß sie eine ähnliche Funktion wie die Zellen der "Schwannschen Membran" erfüllen. Nach NIEBAUER und WIEDMANN (1958) und WIEDMANN (1952 a) stellt die LANGERHANS-Zelle den peripherstenTeil des vegetativen nervösen Systems der Haut dar. NÖDL (1953) schließt sich der Meinung von FERREIRA-MARQUES (1951) an, daß es sich bei den erythrochromen LANGERHANS-Zellen um sensorische Elemente handele, ohne jedoch die Zellen ausschließlich als Empfangsorgane des "oberflächlichen hellen Schmerzes" zu bezeichnen. Der Autor widerspricht der Meinung WIEDMANNS (1952 a), daß die LANGERHANS-Zellen eine überwiegend vegetative Funktion haben. Andere Unter-

sucher sehen in den LANGERHANS-Zellen eine bestimmte Phase der Entwicklung der Melanozyten, wonach die LANGERHANS-Zellen verbrauchte, zum Untergang bestimmte Pigmentzellen darstellen (BILLINGHAM, 1948; BILLINGHAM und MEDAWAR, 1953; BREATHNACH, 1965; FAN, SCHOENFELD und HUNTER, 1959; ITO, 1952; MASSON, 1926, 1948, 1951). ZELICKSON (1966) hält sie für ein Stadium zwischen funktionstüchtigen und absterbenden Melanozyten, während sie BREATHNACH (1963 b, 1965) als postmitotitsche, unreife Pigmentzellen auffaßt. Letztlich wurde noch die Ansicht vertreten, daß LANGERHANS-Zellen und Melanozyten zwei autochthone und unabhängige Zellarten darstellen. In diesem Zusammenhang wurde von WOLFF (1967 b) eine mögliche mesenchymale Herkunft der LANGERHANS-Zellen diskutiert. Dafür spricht auch das Vorkommen von LANGERHANS-Zellgranula bei Histiozytosis X.

Von den älteren Methoden zur Darstellung der LANGERHANS-Zellen hat sich nur die schon von LANGERHANS (1868) angewandte Goldimprägnation (BREATHNACH, 1963 a; BREATHNACH, BIRBECK und EVERALL, 1963; FAN und HUNTER, 1958; RICHTER, 1956) bewährt. Eine Modifizierung der Goldimprägnation mit Kalium-Goldchlorid nach FERREIRA-MARQUES (1951) soll eine sichere Darstellung der LANGERHANS-Zellen ermöglichen. Die Goldimprägnation (auch die Modifizierung) ist jedoch zeitraubend, und die Ergebnisse sind nicht immer reproduzierbar (BREATHNACH, 1963 a, 1965; FAN und HUNTER, 1958; WOLFF, 1967 a). NIEBAUER (1956 b) und NIEBAUER und WIEDMANN (1958) zeigten zum erstenmal, daß mit der Osmiumjodid-Methode die epidermalen Dendriten-Zellen einheitlich und ohne fehlerhafte histologische Ergebnisse darstellbar sind; eine sichere Unter-

scheidung zwischen LANGERHANS-Zellen und Pigmentzellen fällt jedoch schwer. Eine Weiterentwicklung stellt die Osmiumzink-jodid-Methode von MAILLET (1959) dar, mit der wesentlich bessere Ergebnisse erzielt werden, aber ebenfalls Melanozyten zur Darstellung kommen. Eine genaue Abgrenzung dieser beiden Zellarten ist heute durch histochemische (s. Tab. 1) und elektronenmikroskopische Untersuchungen möglich.

Lichtmikroskopisch gleicht die Morphologie der LANGERHANS-Zelle in der Epidermis den basal gelegenen Melanozyten, im Gegensatz zu diesen liegen sie aber meist suprabasal im Stratum spinosum. Die LANGERHANS-Zellen besitzen antennenartige (WIEDMANN, 1964 a), verästelte Fortsätze, die knapp unterhalb des Stratum granulosum mit bäumchenartigen Verzweigungen enden. Oberhalb des Stratum granulosum wurden noch keine Dendriten beobachtet. Gegen das Korium zu verlaufen die Zellfortsätze, besonders die der tiefer gelegenen Zellen, oft bis zur Basalmembran. Mitunter liegen die LANGERHANS-Zellen dicht beieinander und scheinen mit ihren Ausläufern zu anastomosieren. Elektronenmikroskopisch fand sich bisher kein Hinweis für das Vorliegen derartiger Verbindungen (BREATHNACH, 1964; BREATHNACH, BIRBECK und EVERALL, 1963; SNELL, 1962; ZELICKSON, 1966).

Ein geringer Teil der LANGERHANS-Zellen liegt innerhalb des Stratum basale unmittelbar an der Basalmembran. Auch hier sind die Zellen histochemisch und elektronenmikroskopisch gut von den fast ausschließlich in diesem Bereich gelegenen Melanozyten zu unterscheiden (BIRBECK, BREATHNACH und EVERALL, 1961; BREATHNACH, 1965; SNELL, 1962; ZELICKSON, 1966).

Der große ovale, meist jedoch gelappte Kern der LANGERHANS-Zelle ist oft exzentrisch gelagert. Anzahl, Länge und Form der Kernfortsätze sind verschieden. Durch die enge Beziehung, mit der die Fortsätze benachbarter Zellen miteinander in Verbindung zu stehen scheinen, glaubt man, in horizontalen Schnitten Synzytien vor sich zu haben (WOLFF, 1967 a).

LANGERHANS-Zellen sind auch in Hautanhangsgebilden nachweisbar, z.B. im Infundibulum des Haartalgdrüsenapparates (BREATHNACH, 1963 a; WOLFF, 1964), in den Talgdrüsen und Talgdrüsenausführungsgängen (BREATHNACH, BIRBECK und EVERALL, 1963), in den Schweißdrüsenausführungsgängen und in der Nasenschleimhaut der Fledermaus (BOURLOND, WOLFF und WINKELMANN, 1967). Außerdem wurden sie in der oralen, nasalen und vaginalen Schleimhaut afrikanischer Lorisarten gefunden.

Es ist inzwischen bekannt, daß die LANGERHANS-Zellen bestimmte hydrolytische Enzyme enthalten, die, wahrscheinlich von genetischen Faktoren abhängig, artspezifisch zu sein scheinen. So stellten WOLFF und WINKELMANN (1967 a) fest, daß die LANGERHANS-Zellen durch unterschiedliche, jeweils für bestimmte Spezies typische Fermente gekennzeichnet sind (s. Tab. 1). Auch ultrahistochemisch konnte bisher in der Epidermis die Nukleosidtriphosphatase in der LANGERHANS-Zelle des Menschen nachgewiesen werden. Nach Wolff (1967 a) findet sich eine Enzymaktivität fast ausschließlich an der Zellmembran, weniger stark auch im Interzellularraum zwischen LANGERHANSschen Dendriten-Zellen und umgebenden Keratinozyten.

Enzym	Spezies	L.Z.	Melano-zyten	Literatur
Nukleosid-phosphatase (ATP-hydro-lysierende Enzyme)	Mensch	+	?	MUSTAKALLIO (1962) JARRETT u. RILEY (1962) WOLFF (1963, 1964) CORMANE et al. (1963) BRADSHAW et al. (1963) ISHIKAWA et al. (1964) RILEY (1966)
	Rhesusaffe	+	?	IM u. MONTAGNA (1965)
	Albinomaus	+	+	RILEY (1966, 1967)
	Meerschweinchen	+	0	WOLFF (1963, 1964) WOLFF u. WINKELMANN (1967) RILEY (1966, 1967)
Aminopepti-dase	Meerschweinchen	+	0	WOLFF (1964)
Alkalische Phosphatase	primitive afrikanische Primaten	+	?	MONTAGNA u. YUN (1962) QUEVEDO u. MONTAGNA (1962) YASUDA et al. (1961)
Spezifische Cholinesterase	Schaf	+	+	LYNE u. CHASE (1966)
Aliesterase	Ratte	+	?	CAMPO-AASEN et al. (1966)
	Maus	+	?	JARRETT u. RILEY (1962)

Tabelle I
Darstellung hydrolytischer Enzyme in epidermalen Dendriten-Zellen
(Aus: NIEBAUER: Dendritic Cells of Human Skin, Karger-Basel, 1968)

Nur im Elektronenmikroskop sind die LANGERHANS-Zellen eindeutig von den Melanozyten zu unterscheiden. Zwar wurden diese Zellen mit granuliertem, fibrillenlosem Zytoplasma im Stratum granulosum der menschlichen Epidermis schon 1958 von BARNICOT und BIRBECK, im gleichen Jahr von CLARK und HIBBS elektronenmikroskopisch dargestellt und anfangs für Melanozyten gehalten (ZELICKSON und HARTMANN, 1961), doch erbrachten BIRBECK, BREATHNACH und EVERALL (1961) in einer ausführlichen Untersuchung den Beweis, daß es sich bei den beschriebenen Zellen um LANGERHANS-Zellen handelt; sie stellten Kriterien auf, um die LANGERHANS-Zellen sicher von Keratinozyten und Melanozyten zu unterscheiden. Diese und weitere Arbeiten (BREATHNACH, 1964, 1965; BREATHNACH und GOODWIN, 1965; BREATHNACH und WYLLIE, 1965; ZELICKSON, 1966) klärten alsbald die Feinstruktur der LANGERHANS-Zelle. Danach ist die Zelle durch folgende Besonderheiten definiert:

1. Der Kern besitzt charakteristische Einkerbungen, die bereits bei schwächerer Vergrößerung zu erkennen sind. Die Kernstruktur zeigt feine Granulationen verschiedener Dichte; ein Nukleolus ist vorhanden. Die Kernmembran weist porenförmige Öffnungen auf.

2. Das Zytoplasma erscheint zu dem der angrenzenden Keratinozyten hell, da Tonofilamente und Keratinfibrillen fehlen. Allerdings finden sich feinere Filamente unbekannter Natur, die denen der Melanozyten und bestimmter anderer Zellen ähneln (BREATHNACH, 1965). Golgizone, Zentriolen, Mitochondrien und ein gut ausgebildetes endoplasmatisches Retikulum sind zu erkennen. Außerdem liegen im Zytoplasma lysosomenartige runde oder sackför-

mige Körperchen (BREATHNACH, 1964; ZELICKSON, 1966), die von einer einfachen Membran umgeben sind.

3. Die charakteristischen LANGERHANS-Zell-Granula kommen im Zytoplasma der Zellen, hauptsächlich in der Nähe der Golgizone vor und imponieren meist als stäbchenförmige Gebilde mit häufig runden oder aufgeblasenen Enden. BIRBECK, BREATHNACH und EVERALL (1961) halten sie für quergeschnittene diskusförmige Scheiben. Diese bislang nur in LANGERHANS-Zellen angetroffenen Organellen fanden als "tennis racket granules " Eingang in die Literatur. Anzahl und Form dieser LANGERHANS-Granula sind verschieden (EBNER und NIEBAUER, 1967 c; ZELICKSON, 1965). Ihre Lage und Form deuten darauf hin, daß sie sich in Richtung auf die Peripherie - u.U. in die dendritischen Fortsätze - entwickeln. Auf Grund einiger Aufnahmen, welche die stäbchenförmigen Gebilde in engem Kontakt mit der Zellmembran der LANGERHANS-Zellen zeigen (BREATHNACH, 1964; ZELICKSON, 1966), nimmt man an, daß diese Granula an die Zellmembran wandern und ihren Inhalt in den extrazellulären Raum sezernieren.

4. Die Zellmembran der LANGERHANS-Zelle ist nicht durch Desmosomen mit den Keratinozyten verbunden; es kommen Interzellularspalte verschiedener Größe vor. Selten stellt die Zellmembran die direkte Fortsetzung der Begrenzungsmembran eines der zapfenförmigen, im Zytoplasma liegenden Organellen dar (BREATHNACH, 1964, 1965).

Bezüglich ihrer Abstammung werden die LANGERHANS-Zellen 1. als neurale Elemente, 2. als eine Entwicklungsstufe der

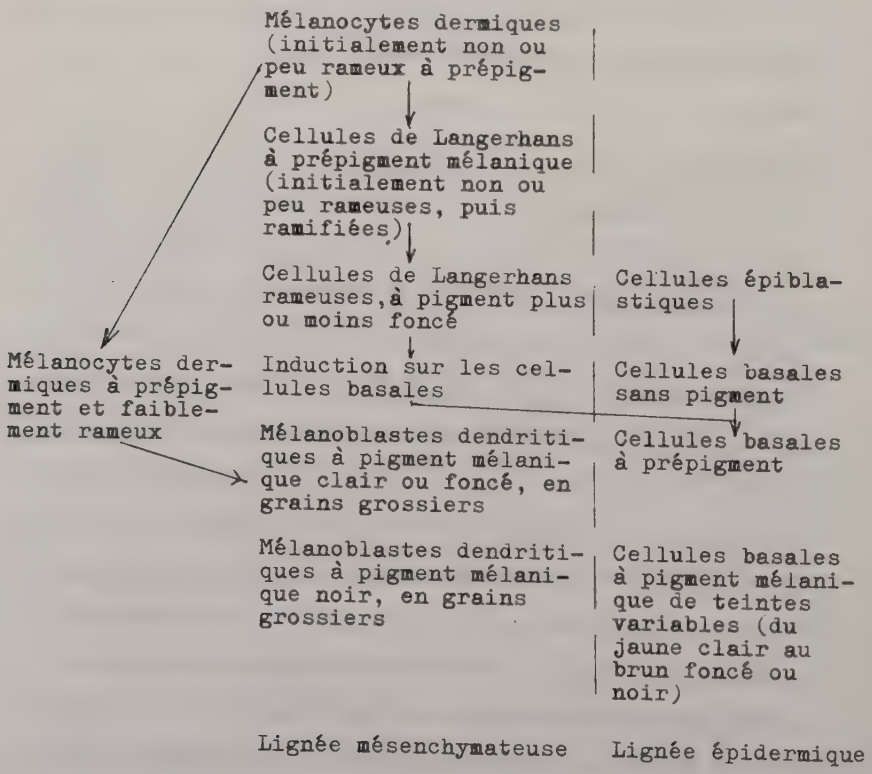
Melanozyten oder 3. als eigenständiger mesenchymaler Zelltyp definiert.

1) Neurale Theorie: Von LANGERHANS (1868) wurde die nach ihm benannte Zelle als nervöses Element, von FERREIRA-MARQUES (1951) als in die Epidermis eingewanderte Schwannsche Zelle mit der Funktion eines Schmerzrezeptors, von anderen Autoren als integrierender Bestandteil des peripheren neurovegetativen Systems (FEYRTER, 1951; NIEBAUER, 1956 a + b, 1968; NIEBAUER und SEKIDO, 1965; NÖDL, 1953; RICHTER, 1956; WIEDMANN, 1952 a + b, 1954, 1963, 1964 a + b) angesehen.

2) LANGERHANS-Zellen und Melanozyten: Zahlreiche Autoren sehen die LANGERHANS-Zellen als eine dem Pigmentsystem zugehörige Entwicklungsform der Melanozyten an. Danach soll die LANGERHANS-Zelle ein verbrauchter, zum Zelltod verurteilter oder schon absterbender Melanozyt sein, der die Fähigkeit der Melaninbildung verloren hat und nun gegen die Epidermisoberfläche wandert (BILLINGHAM und MEDAWAR, 1953; FAN, SCHOENFELD und HUNTER, 1959; MASSON, 1948, 1951). Diese Hypothese wird durch ZELICKSON (1966) derart abgewandelt, daß die LANGERHANS-Zelle als Übergangsstadium zwischen aktiven und verbrauchten Melanozyten gilt. Eine weitere Modifikation der MASSONschen Hypothese (1948) durch BREATHNACH (1963 b) besagt, daß sich in der Epidermis die basalen Melanozyten in zwei Tochterzellen teilen, die das Aussehen von LANGERHANS-Zellen haben. Eine davon wandert in suprabasale Schichten, synthetisiert nie Melanin und wird u.U. bald abgestoßen. Die andere Zelle bleibt in der Basalschicht liegen, bildet

Melanin und teilt sich wieder. Nach dieser Hypothese stellt die als LANGERHANS-Zelle bezeichnete Dendritenzelle also das "Nachteilungsstadium" eines reifen, ehemals Melanin produzierenden Melanozyten dar; sie ist jetzt gold-positiv und DOPA-negativ.

Eine weitere Theorie über die Entwicklung der LANGERHANS-Zellen und deren Beziehung zu den Melanozyten zeigt das folgende Schema von BARRY (1953):



3) LANGERHANS-Zelle als unabhängiger Zelltyp: Diese neuere Theorie, nach der "LANGERHANS-Zellen und Melanozyten zwei verschiedene, voneinander völlig unabhängige, autochthone Zellpopulationen darstellen", gründet sich im Wesentlichen auf WOLFF und WINKELMANN (1967 b). Die Autoren weisen dabei auf die großen Unterscheidungsmerkmale beider Zelltypen hin: elektronenmikroskopische Struktur, Pigmentbildungsvermögen, Enzymaktivitäten, intraepidermale Lokalisation und unterschiedliche Reaktion auf experimentelle Reize. Elektronenmikroskopisch beobachtete Histiozyten bei Histiozytosis X (BASSET, NEZELOF, MALLET und TURIAF, 1965) sind den LANGERHANS-Zellen strukturell ähnlich; ferner weisen sie die typischen LANGERHANS-Zell-Granula in ihrem Zytoplasma auf. LANGERHANS-Zellen können phagozytieren und besitzen Enzyme, die für mesenchymale Zellen charakteristisch sind (WOLFF, 1967 a). Alle diese Eigenschaften - einschließlich der hypothetischen Einwanderung der LANGERHANS-Zellen aus dem Korium - waren Grund zur Diskussion einer m e s e n c h y m a l e n G e n e s e der LANGERHANS-Zelle (BASSET, NEZELOF, MALLET und TURIAF, 1965; CAPUTO und GIANOTTI, 1970; HASHIMOTO und TARNOWSKI, 1968; WOLFF, 1967 a). Jedoch liegen auch für diese Theorie keine zwingenden Beweise vor.

Material und Methodik

Untersucht wurden zwanzig menschliche Gaumenmandeln von Erwachsenen, die wegen unspezifischer chronischer Tonsillitis operativ entfernt wurden.

1. Für die Lichtmikroskopie wurden die Osmium-Zinkjodid-Methode nach MAILLET (1959) und die Melaninfärbung angewandt.
2. Für die Elektronenmikroskopie wurden oberflächliche Tonsillenanteile unmittelbar nach der Organentnahme fixiert durch Immersion in 4%igem phosphatgepuffertem Glutaraldehyd (pH 7,4) und 1%iger Osmiumsäure in Veronal-Azetat-Puffer (pH 7,4) mit Zusatz von 4,5%iger Saccharose. Nach Aralditeinbettung wurden die Ultradünnschnitte (Ultramikrotom REICHERT OmU2) mit Uranylacetat (WATSON, 1958) und Bleicitrat (REYNOLDS, 1963) kontrastiert und unter einem ZEISS EM 9 S 2 untersucht. Die Kontrollschnitte wurden mit Methylenblau gefärbt.

Ergebnisse

Die Osmium-Zinkjodid-Methode nach MAILLET (1959) bringt im Oberflächenepithel der Tonsillen Zellen mit astartig verzweigten, intensiv geschwärzten Fortsätzen zur Darstellung (Abb. 1). Die Kerne, nur selten erkennbar, erscheinen oval oder unregelmäßig konfiguriert und exzentrisch im Zytoplasma gelagert. Es werden meist drei bis fünf Fortsätze beobachtet. Verschiedentlich scheinen die Ausläufer benachbarter Zellen in enger topographischer Beziehung zueinander zu stehen. Vereinzelt lassen sich diese Zellen, die in ihrer Form den in der Epidermis vorkommenden LANGERHANS-Zellen gleichen, unmittelbar über der Basalmembran darstellen, jedoch nie im angrenzenden lymphoretikulären Gewebe. Die Melaninfärbung ist im Tonsillenepithel stets negativ. Im Kontrollschnitt zeigen diese "Dendriten-Zellen" ein helleres Zytoplasma und einen stark eingebuchteten Kern im Gegensatz zu den sie umgebenden Epithelzellen.

Dies läßt sich auch im Elektronenmikroskop beobachten (Abb. 2). Die Zellen sind nicht durch Desmosomen mit den benachbarten Epithelzellen verbunden. Man erkennt deutlich ein gering elektronendichtes Zytoplasma. Der Kern mit lockerem Chromatingerüst weist tiefe Einbuchtungen auf und besitzt einen deutlichen Nukleolus. Das Zytoplasma mit gering elektronendichter Matrix besitzt längliche, mit Cristae ausgestattete Mitochondrien. Der Golgi-Apparat und das endoplasmatische Retikulum erscheinen unauffällig. Im allgemeinen auf eine Zellhälfte beschränkt liegen mehrere Anschnitte von stäbchenförmigen und tennisschlägerartigen Strukturen sowie

rasterartigen Arealen (Abb. 3 u. 4). Die Stäbchen besitzen eine zentral verlaufende Querstreifung, deren Periodik 90 Å beträgt (Abb. 5). Somit sind diese Zellbestandteile identisch mit den LANGERHANS-Zell-Granula. Sie liegen meist in der Umgebung des Golgi-Feldes oder zwischen Golgi-Feld und Zellperipherie. Die stäbchenartigen Gebilde stehen gelegentlich in enger Verbindung mit der Zellmembran. Weiterhin sind Zentriole oder Lysosomen im Zytoplasma vorhanden. Ab und zu liegen in den peripheren Zellausläufern dicht gedrängt kommaförmig gekrümmte, elektronendichte Stäbchen (Abb. 6). Innerhalb der basalen Zellschichten sieht man ferner verzweigte Zellen ohne Desmosomen mit eingebuchteten Kernen und hellem Zytoplasma. Sie besitzen jedoch keine charakteristischen LANGERHANS-Zell-Granula. In den oberflächlichen Parenchymanteilen der Tonsille lassen sich ebenfalls keine Zellen mit typischen LANGERHANS-Zell-Granula nachweisen.

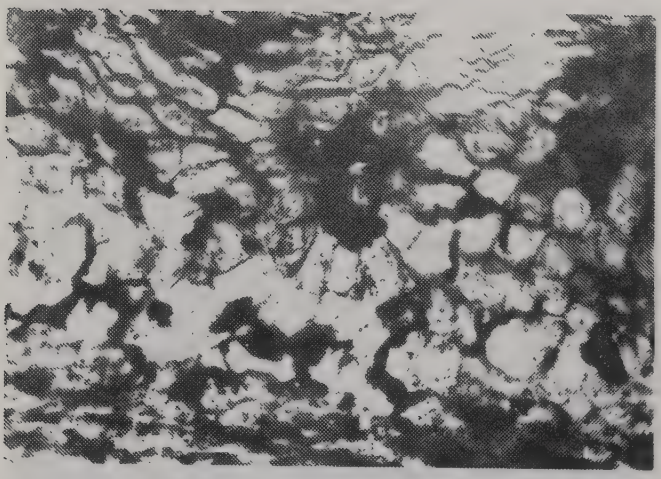


Abb. 1: Menschliches Gaumenmandelepithel.
Osmium-Zinkjodid-Methode nach MAILLET (1959).
Suprabasal gelegene Dendriten-Zellen.
Vergr. 400fach

Abb. 2: LANGERHANS-Zellen (links oben und Bildmitte) im Oberflächenepithel der menschlichen Tonsilla palatina.
Die Zellen zeichnen sich im Vergleich mit den benachbarten Epithelzellen durch ein gering elektronendichtes Zytoplasma aus. Der Kern weist tiefe Einbuchtungen auf und hat einen deutlichen Nukleolus.
Vergr. 4000fach

Abb. 3: LANGERHANS-Zelle mit gelapptem Zellkern (N) und hellem Zytoplasma. Mehrere stäbchenförmige Strukturen (⟶) zwischen Golgi-Feld (G) und Zellmembran. Desmosomen sind nicht zu beobachten.
Vergr. 11 000fach

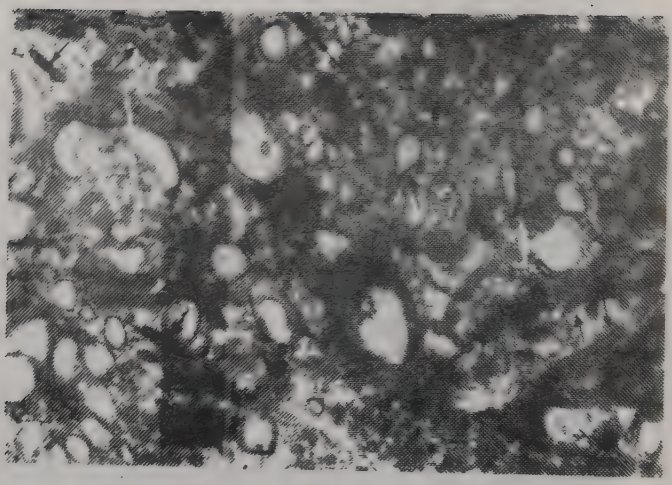


Abb. 4: LANGERHANS-Zell-Granula: tennisschläger-artige und stäbchenförmige Anschnitte sowie rasterartige Areale (⟶). Vergr. 42 500fach

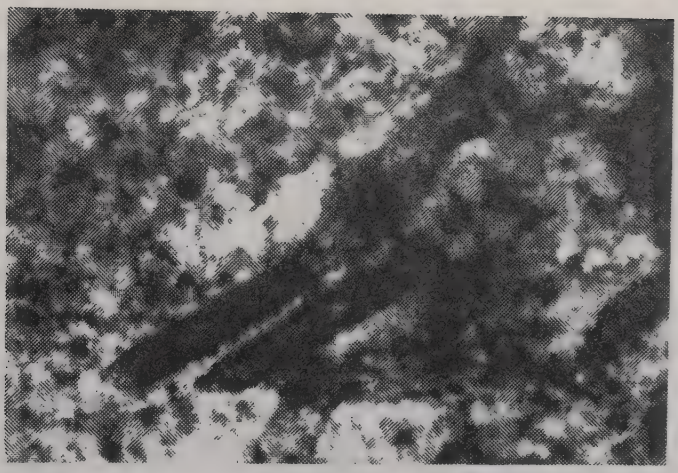


Abb. 5: Stäbchenförmige LANGERHANS-Zell-Granula mit deutlicher Querstreifung (Periodik 90 Å). Vergr. 174 000fach

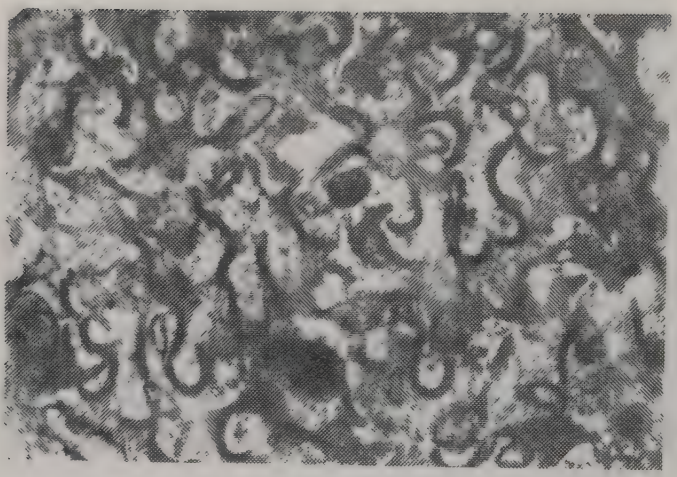


Abb. 6: Kommaförmig gekrümmte elektronendichte Stäbchen in den dendritenartigen Fortsätzen der LANGERHANS-Zelle.
Vergr. 73 500fach

Diskussion

Die Affinität zu Gold und Osmium-Zinkjodid ist eine charakteristische Eigenschaft der LANGERHANS-Zellen. Da sich bei diesen Reaktionen jedoch auch Melanozyten und neurale Elemente schwärzen, läßt sich lichtmikroskopisch allein der Beweis für die Existenz von LANGERHANS-Zellen im Tonsillenepithel mit diesen Methoden nicht erbringen. Nach den elektronenmikroskopischen Befunden handelt es sich bei den von uns im Epithel der menschlichen Gaumenmandel gefundenen Dendriten-Zellen eindeutig um LANGERHANS-Zellen. Eine Verwechslung mit den morphologisch ähnlichen Melanozyten ist auszuschließen, da die Melaninfärbung in Kontrollschnitten stets negativ ausfiel und die von uns beobachteten Zellen die spezifischen LANGERHANS-Zell-Granula im Elektronenmikroskop aufweisen. Die unterschiedlichen Formen der vorliegenden Granulaanschnitte passen sehr gut zu dem dreidimensionalen Modell des LANGERHANS-Zell-Granulum, wie es von ITO (1970), SAGEBIEL und REED (1968) und WOLFF (1967 c) beschrieben wird. Darüberhinaus kommen Melanosome und Prämelanosome im Elektronenmikroskop niemals zur Darstellung.

LANGERHANS-Zellen wurden in der Epidermis vor allem als Abkömmlinge von Melanozyten (BILLINGHAM, 1948; BREATHNACH, 1965; EBNER und NIEBAUER, 1970; FAN, SCHOENFELD und HUNTER, 1959; ITO, 1952; ZELICKSON, 1966) oder als neurale Elemente (FERREIRA-MARQUES, 1951; NÖDL, 1953; WIEDMANN, 1954) angesehen. Gegen alle Theorien, die die LANGERHANS-Zelle als Mutterzelle, Zwischenstadium oder Endstadium der Melanozyten sehen, spricht, daß zwischen LANGERHANS-Zellen und Melanozy-

ten ein äußerst variables Zahlenverhältnis besteht. Auch die folgenden Ergebnisse sprechen gegen das postulierte "LANGERHANS-Zellen - Melanozytenverhältnis": in pigmentierten und unpigmentierten Hautteilen des gleichen Tieres bleibt die Zahl der LANGERHANS-Zellen pro Flächeneinheit konstant, die der Melanozyten schwankt aber erheblich; außerdem ist bei UV-Licht-Bestrahlung der Haut nur das melanozytäre System einschneidenden Veränderungen unterworfen, während sich die LANGERHANS-Zellen relativ reaktionsarm verhalten (WOLFF, 1967 b). Selbst in der Abwandlung dieser Theorien durch ZELICKSON (1966), der die LANGERHANS-Zellen als Übergangsstadium zwischen aktiven und verbrauchten Melanozyten betrachtet, vermißt man nachgewiesene Übergangsformen zwischen LANGERHANS-Zellen und Melanozyten bzw. Zwischenstadien der für jede der beiden Zellarten spezifischen Bestandteile (Melanosomen und LANGERHANS-Zell-Granula). Basale melaninhaltige Dendriten-Zellen mit LANGERHANS-Zell-Granula in ihrem Zytoplasma sollte man jedoch ebenfalls als LANGERHANS-Zellen ansehen, da in diesen mehrfach phagozytiertes Melanin beschrieben wurde (BREATHNACH und WYLLIE, 1965; MISHIMA, 1966). Da wir mit der Melaninfärbung im Tonsillenepithel keine Melanozyten nachweisen konnten, sprechen auch unsere Befunde gegen die melanozytäre Herkunft der LANGERHANS-Zelle.

Wenn außer zweifelhaften lichtmikroskopischen auch enzymatische Befunde für eine "neurale Abstammung" der LANGERHANS-Zelle sprechen (FERREIRA-MARQUES, 1951; NIEBAUER, 1956 b; RICHTER, 1956; WIEDMANN, 1952 a), so fehlt doch eine ultrastrukturell typische Morphologie. Ebenso lassen elektronen-

mikroskopische Untersuchungen (BREATHNACH, 1963 a), 1964, 1965; BREATHNACH, BIRBECK und EVERALL, 1962, 1963; ZELICKSON, 1966) an den lichtmikroskopisch beobachteten direkten Kontakten zwischen LANGERHANS-Zellen und Nerven zweifeln. Weder Synapsen zwischen LANGERHANS-Zellen und Nerven, noch Verbindungen zwischen LANGERHANS-Zellen und Melanozyten sind bisher elektronenmikroskopisch nachgewiesen worden. Außerdem konnten BREATHNACH, BIRBECK und EVERALL (1962) zeigen, daß LANGERHANS-Zellen in pathologisch denervierter Haut weder eine qualitative noch eine quantitative Veränderung erfahren.

Alle elektronenmikroskopischen Befunde sprechen dagegen, daß die LANGERHANS-Zelle eine abgenutzte, verbrauchte, sterbende und in Abstoßung begriffene Zelle (z.B. Pigmentzelle) ist; man hat zumindest in der Epidermis den Eindruck einer höchst aktiven, in den Stoffwechsel eingeschalteten Zelle. Die nicht pathologisch veränderten Mitochondrien, ein stark ausgebildetes endoplasmatisches Retikulum, großer Golgiapparat und zahlreiche, insbesondere in den Dendriten gelegene Lysosome deuten auf vorhandene Zellfunktionen hin. Die spezifischen Granula - einerseits mit stäbchenförmigem Körper, abgerundeten Enden und in der Mitte zwischen den beiden begrenzenden Membranen gelegenen Lamellen mit charakterstischer periodischer Querstreifung, andererseits mit tennisschlägerartigem Aussehen - finden sich vor allem im Bereich der Golgizone und in der Zellperipherie. Beobachtet und dargestellt wurden verschiedentlich Berührung und Anlehnung der Organellen an die Zellmembran mit Eröffnung der Organellenlumina gegen den Interzellularraum, ein Vorgang, der von

ZELICKSON (1965) als sekretorische Leistung der LANGERHANS-Zelle angesehen wurde. Der umgekehrte Vorgang, nämlich Aufnahme spezifischer Stoffe aus dem Interzellularraum in die Organellen, kann aber nicht ausgeschlossen werden. EBNER und NIEBAUER (1967 b) werten als weiteren Ausdruck aktiver Stoffwechselleistung das Vorhandensein von Pinozytosebläschen. Diese, zusammen mit besonders zahlreichen Mitochondrien und Lysosomen als Träger der Fermentaktivitäten, sprechen für eine resorptive, der Nachweis spezifischer Granula, die vom Golgikomplex gegen die Zellmembran wandern und mit dieser verschmelzen, für eine sekretorische Funktion.

Das oben beschriebene Zellgeschehen, das nur in Verbindung mit Epithelzellen, die den Interzellularraum eng umlagern, interpretiert werden kann, ließen WOLFF und WINKELMANN (1967 a) den Begriff "epidermaler LANGERHANS-Zell-Einheiten" prägen, der jeweils eine LANGERHANS-Zelle und die sie umgebenden Epithelzellen umfaßt. Die Zellmembran steht durch Bildung der Pinozytosebläschen und "Entleerung" der LANGERHANS-Zell-Granula im Vordergrund des elektronenmikroskopisch erfaßbaren Zellgeschehens; so überrascht es keineswegs, daß WOLFF und WINKELMANN (1967 a) der histochemische Nachweis hoher Fermentaktivitäten besonders in der Zytomembran der LANGERHANS-Zellen gelang. Diese ATPase-Aktivität der Zellmembran könnte auf interzelluläre Austausch- oder Transportmechanismen und damit auf eine enge funktionelle Beziehung der oben beschriebenen "LANGERHANS-Zell-Einheit" hinweisen (WOLFF und WINKELMANN, 1967 a).

Die LANGERHANS-Zelle wechselt in ihrem enzymatischen Muster von Spezies zu Spezies, doch handelt es sich trotz des rei-

chen Fermentspektrums bei allen LANGERHANS-Zell-Enzymen um Hydrolasen. WOLFF und WINKELMANN (1967 a) fassen die Enzyme der LANGERHANS-Zellen verschiedener Arten als Ausdruck einer diesen Zellen eigenen hydrolytischen Kapazität auf, die sich allerdings unter dem Einfluß genetischer Faktoren der einzelnen Spezies chemisch unterschiedlich äußert.

Seit dem Nachweis von LANGERHANS-Zell-Granula in Mesenchymzellen bei der Histiozytosis X wird eine mesenchymale Abstammung der LANGERHANS-Zellen angenommen (BASSET, NEZELOF, MALLET und TURIAF, 1965; CAPUTO und GIANOTTI, 1970; HASHIMOTO und TARNOWSKI, 1968; WOLFF, 1967 c), für die ja auch die oben beschriebene hohe Aktivität an Hydrolasen spricht (WOLFF, 1967 c). Ob die reichlich im Epithel eines lymphatischen Organes vorkommenden LANGERHANS-Zellen auf eine retikulo-histiozytäre Herkunft hinweisen, ist zur Zeit nicht überschaubar, da zwar einerseits das Epithel der Tonsillen häufig von Zellen des lymphatischen Gewebes durchwandert wird, wir aber andererseits in den oberflächlichen Anteilen des lymphatischen Tonsillengewebes bisher keine Zellen mit LANGERHANS-Zell-Granula auffinden konnten. Da die LANGERHANS-Zellen z.B. auch in der Gingiva und in der Cervix nachgewiesen werden konnten, ist ihr Vorkommen im Tonsillenepithel unseres Erachtens nach eine für dieses lymphatische Organ unspezifische Erscheinung. Die Tonsille als lymphoepitheliales Organ hat möglicherweise nur einen modifizierenden Einfluß auf die Anzahl der LANGERHANS-Zellen, wenn man eine mesenchymale Abstammung zugrunde legt. Die LANGERHANS-Zellen konnten bisher unter Normalbedingungen nur an äußeren und inneren Oberflächenepithelien nachgewiesen

werden. Möglicherweise kommt es zur Ausbildung der spezifischen Granula durch bestimmte Einflüsse, die unter Normalbedingungen nur innerhalb des Oberflächenepithels herrschen, die unter pathologischen Zuständen jedoch auch das Mesenchym betreffen. Durch das Fehlen der spezifischen Granula könnten sich jedoch Vorstufen dieser Zellen dem sicheren Nachweis entziehen.

Die von uns in den LANGERHANS-Zellen des Tonsillenepithels nachgewiesenen kommaförmigen Stäbchen wurden bisher unter Normalbedingungen noch nicht gefunden. CAPUTO und GIANOTTI (1970) konnten diese Strukturen im Zytoplasma von LANGERHANS-Zellen bei Histiozytosis X nach Behandlung mit Vincoblastin beobachten. Von den Autoren wird dieser Befund nicht näher erläutert, man muß jedoch nach unseren Ergebnissen annehmen, daß es sich um keinen Vincoblastin-spezifischen Befund handelt.

Abschließend möchten wir noch auf ein klinisches Problem aufmerksam machen. Es ist bekannt, daß die unter Histiozytosis X zusammengefaßten Krankheitsbilder - Morbus Hand-Schüller-Christian, Letterer-Siwesche Retikulose und eosinophiles Granulom - neben anderen Organen auch die Tonsillen befallen können (BRUNNER, 1951). Nach dem Ergebnis unserer Untersuchungen sollte man sich davor hüten, beim Nachweis von LANGERHANS-Zell-Granula im Tonsillenepithel falsche diagnostische Schlüsse hinsichtlich einer dem Formenkreis der Histiozytosis X zugehörigen Erkrankung zu ziehen, da schon unter "Normalbedingungen" im Tonsillenepithel LANGERHANS-Zell-Granula vorkommen.

Zusammenfassung

Im Oberflächenepithel von menschlichen Gaumenmandeln, die wegen unspezifischer chronischer Tonsillitis operativ entfernt wurden, können osmium-zinkjodid-affine, dendritenförmige Zellen nachgewiesen werden. Elektronenmikroskopisch handelt es sich um LANGERHANS-Zellen. Beweisend ist das Vorkommen von LANGERHANS-Zell-Granula in Form von stäbchenförmigen Strukturen, tennisschlägerartigen Gebilden und rasterartigen Arealen. Abstammung und Funktion dieser Zellen werden diskutiert. Auf morphologische Beziehungen zu Histiozyten bei Histiozytosis X wird eingegangen und auf die klinische Problematik bei der Histiozytosis X der Tonsillen hingewiesen.

Literaturverzeichnis

1. ARNSTEIN — S.-B- Acad. Wiss. Wien, math.-nat. Kl. 74, (1876): 203 zit. nach FERREIRA-MARQUES (1951)

2. BARNICOT,N.A. and BIRBECK,M.S.C.: — The electron microscopy of human melanocytes and melanin granules; in MONTAGNA's and ELLIS' The biology of hair growth Academic Press, New York (1958): 239-254

3. BARRY,J.: — Recherches sur l'origine des cellules de Langerhans de l'epiderme. Biol. méd. 42, (1953): 293-315

4. BASSET,F., NEZELOF,C., MALLET,R. et TURIAF,J.: — Nouvelle mise en évidence par la microscopie electronique de particles d'allure virale dans une seconde forme clinique de l'histiocytose X, le granulome eosinophile de l'os. C.R. Acad. Sci. (Paris) 261,(1965): 5719-5720

5. BILLINGHAM,R.E.: — Dendritic cells. J. Anat. (Lond.) 82, (1948): 93-109

6. BILLINGHAM,R.E. and MEDAWAR,P.B.: — A study of the branched cells of the mammalian epidermis with special reference to the fate of their division products. Phil. Trans. 237, (1953): 151-171

7. BIRBECK,M.S.C., BREATHNACH,A.S., and EVERALL,J.D.: — An electron microscope study of basal melanocytes and high-level clear cells (Langerhans cells) in vitiligo. J.invest.Derm. 37, (1961): 51-64

8. BLOCH,B.: Über die historische Entwicklung und den heutigen Stand der Lehre von den sogenannten Langerhans' schen Zellen. Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 30, (1929): 448.

9. BOURLOND,A., WOLFF,K., and WINKELMANN,R.K.: Cholinesterase in melanocytes of the bat. Nature (Lond.) 214, (1967):846-847

10. BREATHNACH,A.S.: The distribution of Langerhans cells within the human hair follicle, and some observations on its staining properties with gold chloride. J. Anat. (Lond.) 97,(1963a): 73-80

11. - A new concept of the relation between the Langerhans cell and the melanocyte. J. invest. Derm. 40, (1963b): 279-281

12. - Observations on cytoplasmic organelles in Langerhans cells of human epidermis. J. Anat. (Lond.) 98, (1964): 265-270

13. - The cell of Langerhans. Int. Rev. Cytol. 18, (1965): 1-28

14. BREATHNACH,A.S., BIRBECK,M.S., and EVERALL,J.D.: Observations on LANGERHANS cells in Leprosy. Brit.J.Derm. 74, (1962): 243-253

15. - Observations bearing on the relationship between Langerhans cells and melanocytes. Ann.N.Y.Acad.Sci. 100,(1963): 223-238

16. BREATHNACH,A.S., BIRBECK,M.S. and EVERALL,J.D.: Melanin in Langerhans cells. J.invest.Derm. 45, (1965): 401-403

17. BREATHNACH,A.S. and GOODWIN,D.P.: Electron microscopy of nunkeratinocytes in the basal layer of white epidermis of the recessively spottet guinea pig. J.Anat. (Lond.) 99, (1965):377-387

18. BREATHNACH,A.S. and WYLLIE,L.M.: Elektron microscopy of melanocytes and Langerhans cells in human fetal epidermis at fourteen weeks. J.invest.Derm. 44, (1965): 51-60

19. BRUNNER,H.: Eosinophilic granuloma of mouth, pharynx, and nasal passages. Oral Surg., Med.a.Path. 4, (1951): 623

20. CAPUTO,R. and GIANOTTI,F.: LANGERHANS cells in histiocytosis X vincoblastine-induced changes. VII.Int.Congr.Micr.Electronique, Grenoble (1970): 847-848.

21. CHRSCHTSCHONOWITSCH: Sitzungsber. Math.-Naturwiss. 63, (1871): 301, zit. nach FERREIRA-MARQUES (1951)

22. CLARK,W.H.jr. and HIBBS,R.G.: Electron microscope studies of the human epidermis. The clearcell of MASSON (Dendritic cell or Melanocyte). J.biophys.biochem.Cytol. 4, (1958): 679-684

23. EBNER,H. und NIEBAUER,G.:. Die sog. "dunkle" Langerhanszelle. Arch.klin.exp.Derm. 229, (1967 a): 217-222

24. EBNER,H. und NIEBAUER,G.: Elektronenopt. Befunde zur Funktion der Langerhanszelle. Z.Haut- u.Geschl.-Kr. 42, (1967b): 677-684

25. - Über den Nachweis von Langerhanszell-Organellen außerhalb der Epidermis. Wien.klin.Wschr. 79, (1967 c): 686-687

26. - Zur elektronenmikroskopischen Darstellung der LANGERHANS-Zell-Organellen mit Hilfe der Osmium-Zink-Methode. Cytobiologie 1, (1970): 316-321

27. ELIN: Max Schultze 7, (1871): 382 zit. nach FERREIRA-MARQUES (1951)

28. FAN,J. and HUNTER,R.: Langerhans' cells and the modified technic of gold-impregnation by FERREIRA-MARQUES. J.invest.Derm. 31, (1958): 115-121

29. FAN,J., SCHOENFELD,R.J. and HUNTER,R.: A study of the epidermal clear cells with special reference to their relationship to the cells of Langerhans. J.invest.Derm. 32, (1959): 445-450

30. FERREIRA-MARQUES,J.: Systema sensitivum intra-epidermicum. Die Langerhansschen Zellen als Rezeptoren des hellen Schmerzes: Doloriceptores. Arch.Derm.Syph. (Berl.) 193, (1951): 191-250

31. FEYRTER,F.: Über die Pathologie der vegetativ-nervösen Peripherie und ihre ganglionären Regulationsstätten. Wien: Wilhelm Maudrich (1951)

32. FRIEDLÄNDER: Physiol. Anat. Untersuchung über den Uterus. Leipzig (1870) zit. nach FERREIRA-MARQUES (1951)

33. HASHIMOTO,K. and TARNOWSKI,W.M.: Some new aspects of the LANGERHANS cell. Arch.Derm. 97, (1968): 450-464

34. HERXHEIMER,K.: Über Pemphigus vegetans nebst Bemerkungen über die Natur der Langerhansschen Zellen. Arch.Derm.Syph. (Berl.) 36,(1896): 140-190

35. ITO,M.: Studies on melanin. Tohoku J.exp.Med. 1, (1952): 55

36. - Fine structure of LANGERHANS cell granule in pathologic histiocytes as observed by specimen tilt electron microscopy. VII.Intern.Congr.Micr.Electronique, Grenoble (1970): 441-442

37. JURIEVA,E.T. and ELEKTOVA,V.P.: The changes in the Langerhans cells and the relation of the nerve fibres to them in skin diseases. Arch.biol.Nauk. 58, (1940): 118-123; zit. nach Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 65, (1940): 451

38. KREIBICH,C.: Nervenzellen der Haut. Arch.Derm.Syph. (Berl.) 124, (1917): 487-491

39. - Die Hautnerven. A.: Die Langerhans-Zelle. Arch.Derm.Syph. (Berl.) 154, (1928): 329-344

40. KREIBICH,C.: VIII. Congrès International de Dermatologie et de Syphiligraphie, Copenhague, C.r. Séances, (1931): 677
zit. nach FERREIRA-MARQUES (1951)

41. KROMAYER,E.: Einige epitheliale Gebilde in neuer Auffassung. Beiträge zur Pigmentfrage.
Derm.Z. 3, (1897): 335-400

42. LANGERHANS,P.: Über die Nerven der menschlichen Haut.
Virchows Arch.path.Anat.44, (1868): 325-337

43. MAILLET,M.: Modifications de la technique de Champy au tétraoxyde d'osmiumiodure de potassium. Résultats de son application à l'étude des fibres nerveuses.
C.R.Soc.Biol. (Paris) 153, (1959): 939-940

44. MASSON,P.: Les naevi pigmentaires, tumeurs nerveuses.
Ann.Anat.path. 3, (1926): 417+657

45. - Pigment cells in man.
The biology of melanosomes. Spezial publication of the N.Y.Acad. Sci. 6, (1948): 15-51

46. - My conception of cellular nevi.
Cancer 4, (1951): 9-38

47. MIESCHER,G. et SCHAAF,F.: La question des cellules de Langerhans.
Bull.Soc.franç.Derm.Syph. 42, (1935): 1101-1112

48. MISHIMA,Y.: Melanosomes in phagocytic vacuoles in Langerhans cells. Electron microscopy of keratin-stripped human epidermis. J.Cell.Biol. 30, (1966): 417-423

49. MOJSISOVICS: S.-B. Akad.Wiss. Wien, math.-nat. Kl. 71, (1875): 242 zit. nach FERREIRA-MARQUES (1951)

50. NIEBAUER,G.: Über die interstitiellen Zellen der Haut. Hautarzt 7, (1956 a): 123 - 126

51. - Der Aufbau des peripheren neurovegetativen Systems im Epidermal-Dermalbereich. Acta neuroveg. (Wien) 15, (1956b): 109-123

52. - Dendritic cells of human skin. Experimental Biology and Medicine, Vol.2; S.Karger-Verlag, Basel, N.Y., (1968)

53. NIEBAUER,G. und SEKIDO,N.: Über die Dendritenzellen der Epidermis. Arch.klin.exp.Derm. 222, (1965): 23-42

54. NIEBAUER,G. und WIEDMANN,A.: Zur Histochemie des neurovegetativen Systems der Haut. Acta neuroveg. (Wien) 18, (1958): 280-296

55. NISHIHARA,K.: Studies on the nature of Langerhans' cells and findings of the Langerhans staining method on the naevus pigmentosus and others. Jap.J.Derm. 63, (1953): 284-304

56. NÖDL,F.: Das sensorische und trophische Zell-System der menschlichen Epidermis. Acta neuroveg. (Wien) 7, (1953): 263-276

57. REYNOLDS,E.S.: The use of lead citrate at high pH as an electronopaque stain in electron microscopy. J.Cell.Biol. 17, (1963): 208

58. RICHTER,R.: Studien zur Neurohistologie der nervösen vegetativen Peripherie der Haut bei verschiedenen chronischen infektiösen Granulomen mit besonderer Berücksichtigung der Langerhansschen Zellen. Arch.klin.exp.Derm. 202, (1956): 466-555

59. RUTSCHKE,M.: Die Osmium-Zinkjodid-affinen Elemente der menschlichen Tonsilla palatina. Homburg (1970), Med.Diss.

60. SAGEBIEL,R.W. and REED,T.H.: Serial reconstruction of the characteristic granule of the LANGERHANS cell. J.Cell.Biol. 36, (1968): 595-616

61. SCHAAF,F.: Eine Methode zur sicheren Darstellung der "Langerhansschen Zellen" in der Epidermis des Menschen, in Meerschweinchen- und Katzenpfote. Arch.Derm.Syph. (Berl.) 176, (1938): 535-543

62. SCHRÖDER,H.E. and THEILADE,J.: Electron microscopy of normal human gingival epithelium. J.Periodont. 1, (1966): 95

63. SNELL,R.S.: Effect of the melanocyte stimulating hormone of the pituitary an melanocytes and melanin in the skin of guinea pigs.
J.Endocr. 25, (1962): 249-258

64. TURIAF,J. et BASSET,F.: Deux nouveaux cas d'histocytose X à localisations pulmonaires et osseuses avec présence dans les lésions granulomateuses de particules tubulaires intracytoplasmiques suggérant une structure virale.
Bull.Soc.méd.Hôp. (Paris) 117, (1966): 373-383

65. WATSON,M.L.: Staining of tissue sections for electron microscopy with heavvy metals.
J.biophys.biochem.Cytol.4, (1958): 475

66. WIEDMANN,A.: Studien über das neurohormonale System der menschlichen Haut.
Acta neuroveg. (Wien) 3, (1952 a): 354-372

67. - Zur Frage der sog. Langerhans-Zellen der Haut.
Hautarzt 3, (1952 b): 249-252

68. - Gibt es eine inkretorische Funktion der Haut ?
Derm.Wschr. 129, (1954): 631-640

69. - Über das neurohormonale System der Haut.
Hautarzt 14, (1963): 60-64

70. - Über die Struktur des neurovegetativen Systems.
Hautarzt 15, (1964 a): 13-16

71. WIEDMANN,A.: Die vegetative Versorgung der Haut. Hippokrates, (Stuttgart) 35, (1964 b): 12

72. WOLFF,K.: Zur Enzymaktivität in den Langerhansschen Zellen. Arch.klin.exp.Derm. 218, (1964): 446-460

73. - Die Langerhans-Zelle. Ergebnisse neuer experimenteller Untersuchungen. I.Mitteilung. Arch.klin.exp.Derm. 229, (1967 a): 54-75

74. - Die Langerhans-Zelle. Ergebnisse neuer experimenteller Untersuchungen. II.Mitteilung. Arch.klin.exp.Derm. 229, (1967 b): 76-101

75. - The fine structure of the LANGERHANS cell granule. J.Cell Biol. 35, (1967 c): 468-473

76. WOLFF,K. und WINKELMANN,R.K.: The influence of ultraviolet light on the Langerhans cell population and its hydrolytic enzymes in guinea pigs. J.invest.Derm. 48, (1967 a): 531-539

77. - Quantitative studies on the Langerhans cell population of guinea-pig epidermis. J.invest.Derm. 48, (1967 b): 504-513

78. ZELICKSON,A.S.: The Langerhans cell.
J.invest.Derm. 44, (1965): 201-212

79. - Granule formation in the Langerhans cell.
J.invest.Derm. 47, (1966): 498-502

80. ZELICKSON,A.S. and HARTMANN,J.F.: An electron microscopic study of human epidermis.
J.invest.Derm. 36, (1961): 65-72

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Falk für die Überlassung des Themas und für die wertvollen Ratschläge, mit denen er mir behilflich war.
Herrn Dr. Mootz danke ich für die Anleitung in der licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchungstechnik und Herrn Dr. Mäusle für die Überlassung der elektronenmikroskopischen Bilder.

Lebenslauf

Ich wurde am 23. Juni 1944 als Sohn des Bundesbahn-Vermessungs-Oberinspektors Alois Fell und seiner Ehefrau Elisabeth, geborene Peters, in Saarbrücken geboren.

Am 1. April 1951 trat ich in die Volksschule in Trier ein. Nach Vollendung des 4. Volksschuljahres besuchte ich die Städtische Realschule Trier und legte hier im Frühjahr 1961 die Prüfung zur Mittleren Reife ab. Ostern 1961 trat ich in die Untersekunda der Staatlichen Oberrealschule Saarbrücken ein, an der ich Ostern 1965 die Reifeprüfung ablegte.

Vom Sommersemester 1965 bis einschließlich Wintersemester 1971/1972 studierte ich an der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes. Im März 1966 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung und legte im Juli 1968 die ärztliche Vorprüfung ab.

Seit Februar 1967 bin ich mit der Volksschullehrerin Gabriele Fell, geborene Schley, verheiratet; aus dieser Ehe ging ein Sohn, Oliver, hervor.

Nach dem Sommersemester 1971 begann ich mit dem Staatsexamen und beendigte diese Prüfung im Dezember 1971.